



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/20, 31/23	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/21912 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1993 (11.11.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/01011 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. April 1993 (27.04.93) (30) Prioritätsdaten: 875,243 28. April 1992 (28.04.92) US (71) Anmelder: FRESENIUS AG [DE/DE]; Gluckensteinweg 5, D-6380 Bad Homburg v.d.H. (DE). (72) Erfinder: ASKANAZI, Jeffrey ; KATZ, David, P. ; 1230 Park Ave., Suite 1B, New York, NY 10128 (US). SCHLOTZER, Ewald ; Fresenius AG, Borkenberg 14, D-6370 Oberursel 1 (DE). FÜRST, Peter ; Planckstraße 1119, D-7000 Stuttgart 1 (DE).	(74) Anwälte: FUCHS, Jürgen, H. usw. ; Postfach 4660, Abraham-Lincoln-Strasse 7, D-6200 Wiesbaden (DE). (81) Bestimmungsstaaten: JP, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: USE OF AN EMULSION CONTAINING OMEGA-3 FATTY ACIDS TO PRODUCE A MEDICAMENT TO BE PARENTERALLY ADMINISTERED FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASES (54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINER OMEGA-3-FETTSÄUREN ENTHALTENDEN EMULSION ZUR HERSTELLUNG EINES PARENTERAL ZU VERABREICHENDEN ARZNEIMITTELS ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN (57) Abstract <p>The object of the invention is the use of an emulsion containing one or more polyunsaturated, long-chained omega-3 fatty acids or their pharmaceutically acceptable esters or salts and the usual adjuvants or additives to produce a medicament to be parenterally administered for the treatment of inflammatory diseases, especially inflammatory lung diseases, inflammatory intestinal diseases and lupus erythematoses, especially mucoviscidosis and/or colitis ulcerosa. In the emulsions used in the invention, the omega-3 fatty acids, their pharmaceutically acceptable esters or salts are contained in pure form or as a component of oils like natural, prepared, semi-synthetic or synthetic oils, preferably fish oils. The preferred forms of such emulsions are those containing oils, preferably fish oils, glycerin, at least one emulsifier and water for injection purposes, in which the oils contain at least 20 wt % omega-3 fatty acids.</p> (57) Zusammenfassung <p>Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Emulsion, die eine oder mehrere mehrfach ungesättigte, langkettige Omega-3-Fettsäuren oder deren pharmazeutisch verträgliche Ester oder Salze sowie übliche Hilfs- oder Zusatzstoffe enthält, zur Herstellung eines parenteral zu verabreichenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, besonders von entzündlichen Lungenerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen und Lupus erythematoses, insbesondere von Mukoviszidose und/oder Colitis ulcerosa. In den erfindungsgemäß verwendeten Emulsionen können die Omega-3-Fettsäuren, deren pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze in Reinform oder als Bestandteil von Ölen, wie natürlichen, aufbereiteten, semisynthetischen oder synthetischen Ölen, vorzugsweise von Fischölen enthalten sein. Bevorzugt sind solche Emulsionen, die Öle, vorzugsweise Fischöle, Glycerin, mindestens einen Emulgator und Wasser für Injektionszwecke enthalten, wobei die Öle mindestens 20 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren enthalten.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien			VN	Vietnam

**VERWENDUNG EINER OMEGA-3-FETTSÄUREN ENTHALTENDEN EMULSION ZUR HERSTELLUNG EIN-
ES PARENTERAL ZU VERABREICHENDEN ARZNEIMITTELS ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDLICH-
EN ERKRANKUNGEN**

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Emulsion, die eine oder mehrere mehrfach ungesättigte, langkettige Omega-3-Fettsäuren oder deren pharmazeutisch verträgliche Ester oder Salze sowie übliche Hilfs- und Zusatzstoffe enthält, zur Herstellung eines parenteral zu verabreichenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, besonders von entzündlichen Lungenerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen und Lupus erythematodes und insbesondere von Mukoviszidose und/oder Colitis ulcerosa.

Entzündliche Erkrankungen sind pathologische Prozesse, die aus dynamischen Komplexen von zytologischen und histologischen Reaktionen bestehen, die in den betroffenen Blutgefäßen und benachbarten Geweben in Reaktion auf Verletzung oder durch physikalische, chemische oder biologische Mittel verursachte abnormale Stimulation ablaufen (vgl. Stedman's Medical Dictionary, S. 781, 25. Ausgabe 1990, Definition der Entzündung). Es existieren viele Arten von entzündlichen Erkrankungen, wie entzündliche Lungenerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen oder systemischer Lupus erythematodes.

Entzündliche Lungenerkrankungen oder respiratorische Funktionsstörungen sind jene physiologischen Zustände, bei denen entzündliches Sputum produziert wird, Lungeninfektionen stattfinden und sich wiederholen können und eine Dilatation der Bronchien stattfinden kann. Entzündliche Lungenerkrankungen umfassen Mukoviszidose (cystic fibrosis), chronische Bronchitis, Bronchiektasie und bronchiopulmonale Dysplasie. Das Sputum von Patienten mit Mukoviszidose, chronischer Bronchitis und Bronchiektasie enthält abnormalen Schleim und viele verschiedene Zellarten, einschließlich Makrophagen und verschiedene Arten von Leukozyten. Bei Patienten mit Mukoviszidose besteht ein Charakteristikum der Erkrankung in der Produktion von übermäßigen Mengen von abnormal klebrigem Schleim, welcher die Patienten gegenüber pulmonalen Infektionen empfänglich

macht, was wiederum zu ausgedehnter Bronchioektasie führen kann. Bei Patienten mit chronischer Bronchitis und Bronchioektasie expectorieren die Patienten ebenfalls Sputum und es stellen sich plötzlich infektiöse Episoden ein. Die primäre Ursache von Bronchioektasie ist die Infektion und bei dieser Erkrankung besteht eine abnormal irreversible Dilatation von mindestens einigen Bronchien in den betroffenen Bereichen, der Schleimtransport ist mangelhaft und es finden wiederholte lokale Infektionen statt. Die chronische Bronchitis ist eine allgemeine Störung, bei der eine erhöhte Schleimproduktion aus hypertrophierten schleimproduzierenden Zellen stattfindet und eine mangelhafte ziliäre Clearance von Schleim erfolgt, was zu rezidivierenden Infektionen führt. Es besteht eine beachtliche Überlappung zwischen chronischer Bronchitis und Bronchioektasie, da viele bronchitische Patienten bronchiektatische Bereiche besitzen und Patienten mit Bronchioektasie, die rauchen, allgemeine Entzündungen der Luftwege aufweisen können. Bei Unterernährung werden diese physiologischen Zustände verschlimmert und wird die respiratorische Funktion wird häufig verschlechtert.

Entzündliche Darmerkrankungen oder Funktionsstörungen sind jene physiologischen Zustände, bei denen eine Entzündung der Magendarmschleimhaut vorliegt. Entzündliche Darmerkrankungen werden gewöhnlich von Abdominalschmerz, Diarrhoe und nachfolgender Dehydratation und Auftreten von Rektalblutung begleitet. Gastrointestinale Infektionen können stattfinden und sich wiederholen. Entzündliche Darmerkrankungen umfassen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und diffuse Ulceration des Jejunums und Ileums. Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung leiden häufig unter mangelhafter Absorption von Nährstoffen und Unterernährung, welche die Darmfunktion verschlimmern und verschlechtern. Mangelhafte Absorption erfolgt aufgrund einer Herabsetzung der Fähigkeit der Dünndarmmukosa, multiple Nährstoffe zu absorbieren. Die Unfähigkeit der Dünndarmmukosa, Nährstoffe zu absorbieren, kombiniert mit dem Verlust von Flüssigkeit, Elektrolyten, Protein und Blut in diarrhoischen Stühlen kann einen Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung stark entkräften.

Systemischer Lupus erythematodes ist eine entzündliche Bindegewebserkrankung mit variablen Merkmalen. Merkmale dieser Erkrankung schließen Fieber, Schwäche und Ermüdung, Gelenkschmerzen und rheumatoider Arthritis ähnliche Arthritis, diffuse erythematöse Hautläsionen im Gesicht, Hals oder oberen Extremitäten mit Einschmelzdegeneration (liquefaction degeneration) der Basalschicht und epidermale Atrophie, Lymphadenopathie, Pleuritis und Pericarditis, glomeruläre Läsionen, Anämie und Hyperglobulinämie ein.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung speziell an der entzündlichen Lungenerkrankung Mukoviszidose erläutert. Es ist jedoch verständlich, daß die Behandlung der anderen vorstehend diskutierten entzündlichen Erkrankungen erfindungsgemäß in gleicher Weise erfolgt wie die nachfolgend erläuterte Behandlung von Mukoviszidose.

Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen, die unterernährt sind oder nicht in der Lage sind, Energie in ausreichender Menge oral aufzunehmen, ist es Standardpraxis, diesen Patienten Energie in Form von intravenösen Fettemulsionen durch parenterale Verabreichung, die dem Patienten große Mengen an Omega-6-Fettsäuren liefern, zuzuführen. Die parenterale Verabreichung von Omega-6-Fettsäuren enthaltenden Fettemulsionen an diese Patienten verhindert oder verbessert den Mangel an essentiellen Fettsäuren. Diese Emulsionen sind eine sichere und bevorzugte Energiequellen.

Durch parenterale Verabreichung von Omega-6-Fettsäuren enthaltenden Fettemulsionen an einige Patienten mit Mukoviszidose, wurde z.B. eine Verbesserung im Energiegefühl der Patienten und des Wohlbefindens, der Belastungstoleranz, der Sauerstoffaufnahme (VO_2) und eine Verringerung der Sekretionen mit einer sichtbaren Reduktion des pulmonalen Entzündungsprozesses festgestellt (Nutrition International, 3, 277-279 (1987), Crit. Care Med., 15, 960-964 (1987)). Im Bezug auf Patienten mit Mukoviszidose hat die klinische Erfahrung gezeigt, daß während eine Anzahl von Patienten, denen parenteral

Omega-6-Fettsäuren enthaltende Fettemulsion verabreicht wurde, positiv beeinflusst wurde und Verbesserung zeigte, überraschend eine signifikante Anzahl von Patienten nicht reagierte.

Parenteral zu verabreichende, Omega-6-Fettsäuren enthaltende Standard-Fettemulsionen, die den Patienten gegeben werden, sind von pflanzlichen Ölen, wie Safloröl, Sojabohnenöl oder Gemischen derselben abgeleitet und sind kommerziell unter den Handelsnamen "Intralipid", "Lipovenös" oder "Liposyn" verfügbar. Diese Fettemulsionen enthalten mindestens 40-50 % Linolsäure ($C_{18:2}$), eine Omega-6-Fettsäure, die als essentielle Fettsäure bekannt ist und als Hauptbestandteil von Säugetierzellmembranen für das Wachstum, die Entwicklung und die Aufrechterhaltung der normalen Zellfunktion notwendig ist. Linolsäure ($C_{18:2}$) ist außerdem ein Präcursor für eine andere Omega-6-Fettsäure, die Arachidonsäure ($C_{20:4}$), welche als Präcursor für die Synthese von Prostaglandinen, Leukotrienen und anderen Hydroperoxy-arachidonat-Derivaten dient.

Prostaglandine und Leukotriene sind an Entzündungsreaktionen, Plättchenaggregation und anderen Immunreaktionen beteiligt. Von Arachidonsäure abgeleitete Prostaglandine verursachen Plättchenaggregation. Leukotriene können viele der pathophysiologischen Merkmale von Asthma, chronischer Bronchitis und Mukoviszidose produzieren. Z. B. fördert Leukotrien B_4 die Aggregation und Adhäsion von Neutrophilen an vaskuläres Endothel, eine frühe Stufe in der Entwicklung einer Entzündung. Leukotrien C_4 und D_4 sind die Hauptkomponenten der langsam reagierenden Substanz der Anaphylaxie (SRS-A) und scheinen bei Bronchialasthma, chronischer Bronchitis und Mukoviszidose involviert zu sein.

Nicht-reagierende Patienten waren jene Patienten mit Mukoviszidose, die nicht auf die parenterale Verabreichung von Omega-6-Fettsäuren enthaltenden Fettemulsionen reagierten. Bei nicht reagierenden Patienten wurde beobachtet,

5

daß Linolsäure im Plasma anstieg, daß jedoch keine Erhöhung der anderen Omega-6-Fettsäuren, die kettenelongiert und desaturiert sind, besonders Dihomogammalinolensäure (20:3, Omega-6, DHLA) stattfand, was eine metabolische Blockierung des Enzyms, das für diese Umwandlung verantwortlich ist, anzeigt.

Omega-3-Fettsäuren, die in Fischölen von Kaltwasser-Meerestieren (z.B. Dorsch, Hering, Makrelen, Menhaden, Lachs, Sardinen, Anchovis) gefunden werden, sind lineare, polyungesättigte Säuren mit 20 bis 24 Kohlenstoffatomen und 5 bis 7 Doppelbindungen. Omega-3-Fettsäuren umfassen Eicosapentaensäure ($C_{20:5}$) und Docosahexaensäure ($C_{22:6}$), welche Präkursoren für Trien-Prostaglandine und Pentaen-Leukotriene sind und eine von ihren Omega-6-Äquivalenten verschiedene Wirksamkeit besitzen. Omega-3-Fettsäuren sind in Zellmembranen und im Serum, ähnlich wie die Omega-6-Fettsäuren, inkorporiert.

Das in Zellmembranen und im Plasma eines Säugetieres gefundene Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren hängt davon ab, ob die Fettsäuren durch Aufnahme von Nahrungsfett, wie Fleischfetten oder pflanzlichem Öl, die einen hohen Gehalt an Omega-6-Fettsäuren und einen niedrigen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren aufweisen, oder aus Fischöl, welches eine große Menge an Omega-3-Fettsäuren aufweist, erhalten werden. Die Arten von Prostaglandinen und Leukotrienen, die gebildet werden, stehen entsprechend mit der Menge der Omega-6-Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren, die als Präcursorsubstrate verfügbar sind, in Beziehung. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Cyclooxygenase, das erste Enzym im Prostaglandin-Syntheseweg, und die Lipxygenase, das erste Enzym im Leukotrien-Syntheseweg, sowohl Arachidonsäure ($C_{20:4}$) als auch Eicosapentaensäure ($C_{20:5}$) als Substrat verwenden können. Falls mehr Omega-3-Fettsäuren verfügbar sind, werden sie die Enzyme, welche normalerweise Omega-6-Fettsäuren verwenden, kompetitiv inhibieren, was zu herabgesetzten Spiegeln von Prostaglandinen und Leukotrienen, die aus Omega-6-Fettsäuren gebildet werden, führt. In

Neutrophilen z.B. wird Arachidonsäure ($C_{20:4}$) gewöhnlich mittels Lipoxygenase zu Leukotrien B_4 metabolisiert, das die Aggregation und Adhäsion der Neutrophilen an das vaskuläre Endothel, den frühen Stadien der Entzündung, fördert. Eicosapentensäure ($C_{20:5}$) ist jedoch ein bevorzugtes Substrat für die Lipoxygenase-Wege in Neutrophilen und verdrängt die Arachidonsäure ($C_{20:4}$). Eine solche Verdrängung führt zu geringeren Mengen Leukotrien B_4 und reduzierter Chemotaxie und Adhäsion an die endothelialen Zellen, folglich zu einer Reduzierung der Entzündung.

Hinsichtlich der Effekte einer durch Fischöl supplementierten Diät bezüglich der Verhinderung und Behandlung kardiovaskulärer, entzündlicher und immunologischer Störungen wurden Studien durchgeführt. Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, die eine an Fisch und Fischöl reiche Diät einnahmen, zeigten eine Abnahme der Spiegel an Cholesterin und Triglyceriden. Mäuse mit Lupus-artiger autoimmuner Nephritis entwickeln eine Proteinurie und sterben frühzeitig. Wurden jedoch solche Mäuse mit einer mit Menhaden-Fischöl supplementierten enteralen Diät gefüttert, so wurden Proteinurie und frühzeitiger Tod verzögert, was zu einem verlängerten Überleben führte (V. Kelley et al., J. Immunol., 134(3):1914-1919 (1985); J.D. Prickett et al., J. Clin. Invest., 68:556-559 (1981); D.R. Robinson et al., Arthritis and Rheumatism, 29:539-546 (1986). Ratten mit induzierter granulomatöser Colitis, die mit einer enteralen Diät mit geringem Fettgehalt, die mit 8 Gew.-% Dorschleberöl, das Omega-3-Fettsäuren enthielt, supplementiert war, gefüttert wurden, zeigten eine Reduzierung der Stärke der entzündlichen Schädigungen des Colons, verglichen mit Ratten, die mit einer enteralen Diät mit geringem Fettgehalt, die mit 8 Gew.-% Sonnenblumenöl, das Omega-6-Fettsäuren enthielt, supplementiert war, gefüttert wurden (J. Vilaseca et al., Gut, 31, 539-544 (1990)). Mit Fischöl supplementierte Diäten haben auch Patienten mit Psoriasis und atopischer Dermatitis positiv beeinflusst, zeigten jedoch unbestimmte Vorteile in der Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis.

Fettemulsionen und Nahrungssupplements, die Omega-3-Fettsäuren enthalten, wurden beschrieben und sind in der Technik bekannt.

Die US-PS 4,678,808 offenbart eine Fettemulsion für die intravenöse Therapie für die Behandlung einer thrombotischen Erkrankung, d.h. Bildung von Blutgerinnseln in Blutgefäßen oder im Herzen. Die Fettemulsion enthält einen Emulgator, Wasser und ein Öl von Meerestieren, das einen Omega-3-Fettsäureester in einer Konzentration zwischen 5 und 50 % (Gew./Volumen), vorzugsweise 10 bis 20 % enthält, wobei die Konzentration der freien Fettsäure in der Emulsion unter 5 mg/l beträgt. In der US-PS wird erwähnt, daß Fettemulsionen, die Öl von Meerestieren enthalten, für die Behandlung von Störungen vorgeschlagen wurden, die mit Imbalancen von Arachidonsäuremetaboliten, einschließlich autoimmunen Syndromen, akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen einhergehen, wie Psoriasis und akutes Atemnotsyndrom (ARDS), Atherosclerose, Schlaganfall, Myocardinfarkt, Tiefvenenthrombose und andere cardiovaskuläre Erkrankungen (Spalte 4, Zeile 8-15), lehrt jedoch nicht, in welcher Weise entzündliche Erkrankungen mit Omega-3-Fettsäure enthaltenden Fettemulsionen behandelt werden sollen.

Die US-PS 4,820,731 offenbart ein Nahrungssupplement, das einen Emulgator, Wasser und eine Ölfraction, die 10 bis 20 Gew.-% des Supplementes ausmacht und aus einem Gemisch von Ölen, die reich an Omega-3-Fettsäuren (10 bis 90 Gew.-% der Ölfraction) und Ölen, die reich an Omega-6-Fettsäuren sind, besteht, enthält. Die US-PS offenbart ebenfalls eine Methode zum Minimieren der Effekte von Infektion und Minimieren der Effekte von nachfolgender Infektion bei gefährdeten Lebewesen durch orales oder intravenöses Verabreichen dieses Nahrungssupplementes. Die US-PS enthält jedoch keine Offenbarung der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen mit Omega-3-Fettsäure enthaltenden Fettemulsionen.

Die US-PS 5,089,268 offenbart eine sterile Fettemulsion für die parenterale Verwendung. Die Fettemulsion enthält von 1 bis 30 Gew.-% eines Neutralfettgemisches von Fettsäuretriglyceriden, die Omega-3-Fettsäuren, Omega-6-Fettsäuren, mittelkettige Triglyceride oder Gemische derselben enthalten, von 1 bis 4 Gew.-% eines Fischöl angereicherten Eigelbphosphatid-Emulgators, der aus Eiern von Hühnern erhalten wurde, deren Diät mit Fischölen, die reich an Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure oder Gemischen derselben waren, supplementiert worden war, bis zu 2,25 Gew.-% eines Osmolalitäts-Modifikators und steriles Wasser. In der US-PS wird kurz erwähnt, daß von Omega-3-Fettsäuren bekannt ist, daß sie gewissen therapeutischen Wert bei der Behandlung von Herzkrankheit, entzündlichen Störungen und Infektion besitzen, es wird jedoch gelehrt, daß es nicht wünschenswert ist, gestreßten und/oder unterernährten Patienten große Mengen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren in der Form von Neutralfetten zu geben (vgl. Spalte 1, Zeilen 57-65). In der US-PS wird nicht die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen mit Omega-3-Fettsäure enthaltenden Fettemulsionen offenbart.

Es wurde gezeigt, daß Fischöl angereicherte Diäten nachteilige Effekte bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen produzieren. Meerschweinchen, die mit einem Nahrungssupplement von raffiniertem Menhaden-Fischöl gefüttert wurden, erlitten größere Bronchokonstriktion während induzierter Anaphylaxie und erlitten erhöhte Anaphylaxie als Meerschweinchen, die mit Rinderfett gefüttert wurden (T.H. Lee et al., Am. Rev. Respir. Dis., 132:1204-1209 (1985)). Aspirin-intolerante Patienten mit Asthma, die mit einer Fischöl angereicherten Diät ernährt wurden, zeigten eine Zunahme der Bronchialobstruktion, eine Verschlechterung im Spitzen-Expirationsstrom (peak expiratory flow) und eine Zunahme in der Verwendung von Bronchodilatoren (C. Picado et al., Thorax, 43:93-97 (1988)).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, für die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, wie sie vorstehend genannt wurden,

insbesondere für Patienten, die nicht auf die parenterale Verabreichung von Omega-6-Fettsäuren enthaltenden Fettemulsionen reagieren, wie z.B. die vorstehend diskutierten Patienten mit Mukoviszidose, eine Alternative bereitzustellen, um die Vorteile und Verbesserungen ihrer Gesundheit zu erreichen, die bei reagierenden Patienten erzielt werden.

Gelöst wurde erfindungsgemäß diese Aufgabe durch die Verwendung einer Emulsion, die eine oder mehrere mehrfach ungesättigte, langkettige Omega-3-Fettsäuren oder deren pharmazeutisch verträgliche Ester oder Salze enthält, zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, besonders von entzündlichen Lungenerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen und Lupus erythematodes, insbesondere von Mukoviszidose und/oder Colitis ulcerosa.

Erfindungsgemäß wird eine Möglichkeit zur Umgehung der metabolischen Blockierung bei den nicht auf Omega-6-Fettsäure enthaltenden Emulsionen reagierenden Patienten und zur Erzielung der therapeutischen Vorteile für die nicht-reagierenden Patienten, wie sie bei reagierenden Patienten erzielt werden, bereitgestellt, insbesondere werden durch die erfindungsgemäße Verwendung den nicht-reagierenden Patienten Fettsäuren über einen völlig verschiedenen biochemischen Weg geliefert und wird die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen, die von Omega-3-Fettsäure-Präkursoren abgeleitet sind, nicht jedoch von Omega-6-Fettsäure-Präkursoren, die im allgemeinen für diese Patientenpopulation nachteilig ist, ausgenutzt.

Die erfindungsgemäß verwendete Fettemulsion kann Mensch und Tier, vorzugsweise dem Menschen parenteral, z.B. intravenös, zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, wie sie vorstehend genannt wurden, verabreicht werden.

Die erfindungsgemäß verwendete Emulsion enthält bevorzugt solche mehrfach ungesättigten langkettigen Omega-3-Fettsäuren, die 18 bis 22 Kohlenstoffatome

enthalten, und/oder deren pharmazeutisch verträglichen Ester und Salze. Beispiele für geeignete Omega-3-Fettsäuren sind Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), wobei bevorzugt Eicosapentaensäure verwendet wird. In den Emulsionen können eine oder mehrere der Omega-3-Fettsäuren vorhanden sein. Beispielsweise können Gemische aus Eicosapentaensäure ($C_{20:5}$) und Docosahexaensäure ($C_{22:6}$) verwendet werden. Die pharmazeutisch verträglichen Ester und Salze der genannten Omega-3-Fettsäuren werden erfindungsgemäß bevorzugt verwendet, wobei die pharmazeutisch verträglichen Ester der Säuren besonders bevorzugt sind. Pharmazeutisch verträgliche Ester der Omega-3-Fettsäuren sind Ethylester und Glycerinester, z.B. Mono-, Di- oder Triglycerinester, wobei Triglyceride bevorzugt sind. Als pharmazeutisch verträgliche Salze der Säuren geeignet sind, z.B. die Natriumsalze.

In den erfindungsgemäß verwendeten Emulsionen können die Omega-3-Fettsäuren, deren pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze in Reinform oder als Bestandteil von Ölen, wie natürlichen, aufbereiteten, semisynthetischen oder synthetischen Ölen enthalten sein. Vorzugsweise werden Fischöle eingesetzt. Erfindungsgemäß werden unter "Fischölen" natürliche Fischöle, behandelte Fischöle oder hochgereinigte Fischölkonzentrate verstanden. So können erfindungsgemäß auch behandelte Fischöle verwendet werden, wie sie z.B. in der DE-PS 37 22 540, auf die aus Offenbarungsgründen in vollem Umfang Bezug genommen wird, beschrieben sind.

Die Omega-3-Fettsäuren, deren pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze sind in den erfindungsgemäß verwendeten Emulsionen in Mengen von 1 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 35 Gew.-% und insbesondere 3 bis 30 Gew.-% enthalten.

Die erfindungsgemäß verwendeten Emulsionen enthalten ebenfalls mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator. Geeignet sind Phospholipide tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, wie Eilecithin, Eiphasphatite,

II

Sojaphosphatite, Sojalecithin und andere Phospholipide. Vorzugsweise werden solche Phospholipide eingesetzt, die als ungesättigte Fettsäure EPA enthalten. Insbesondere geeignet ist Eilecithin. Geeignet sind erfindungsgemäß auch Gemische von zwei oder mehreren Emulgatoren.

Der Emulgator liegt in der Emulsion in einer Menge von 0,1 bis 6 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 0,4 bis 2 Gew.-% vor.

Die Emulsionen können ferner Vitamin E, z.B. in Form von Tocopherol oder pharmazeutisch unbedenklichem Tocopherolester, z.B. Tocopherolacetat, in einer Menge von 0,15 bis 1,5 Gew.-% (bezogen auf den Fettgehalt) als Antioxidans enthalten.

Als weitere Zusätze können die erfindungsgemäß verwendeten Emulsionen übliche Hilfs- und Zusatzstoffe, wie übliche Emulsionsstabilisatoren, Isotonisierungszusätze und/oder Coemulgatoren aufweisen.

Als Isotonisierungszusätze geeignet sind die üblicherweise verwendeten Isotonisierungsmittel, wie z.B. Glycerin, Glucose, Xylit oder Sorbit, wobei Glycerin bevorzugt ist. Die Menge dieser Isotonisierungszusätze in der Emulsion beträgt geeigneterweise 1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 2,5 Gew.-%.

Bevorzugt sind erfindungsgemäß solche Emulsionen, die Öle, vorzugsweise Fischöle, Glycerin, mindestens einen Emulgator und gereinigtes Wasser enthalten, wobei die Öle mindestens 20 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren enthalten. Geeignet sind erfindungsgemäß Öle, vorzugsweise Fischöle, wie sie vorstehend definiert wurden, die - bezogen auf die Gesamtfettsäuren - 20 bis 100 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren, vorzugsweise 30 bis 100 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren und insbesondere 40 bis 100 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren enthalten. Die Omega-3-Fettsäuren sind hauptsächlich Eicosapentaensäure ($C_{20:5}$), Docosahexaensäure ($C_{22:6}$) und Gemische derselben.

Unter "gereinigtem Wasser" wird hierin Wasser für Injektionszwecke verstanden.

Die Fischöle werden aus Kaltwasser-Meerestieren, wie Dorsch, Hering, Makrele, Menhaden, Lachs, Sardinen, Anchovis erhalten. Der Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in den Fischölen variiert abhängig von der Quelle der Fischöle und kann durch Raffinierung der Fischöle entsprechend erhöht werden. Die Fischöle sind geeigneterweise hochraffiniert und enthalten mindestens 20 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren, bezogen auf die Gesamtfettsäuren des Fischöls.

Die in der Emulsion verwendete Menge an Fischölen hängt von der Dosierung, dem Prozentsatz der Omega-3-Fettsäuren und der Gesamt-Fettkonzentration der Emulsion ab. Therapeutische Dosen richten sich nach dem Körpergewicht und der Infusionsdauer. Die Konzentration der Fischöle in der Emulsion variiert zwischen etwa 3 bis 30 Gew.-% der Emulsion, wobei 10 bis 20 Gew.-% für die Konzentration der Fischöle in der Emulsion bevorzugt ist.

Die pharmazeutisch wirksame Menge an Omega-3-Fettsäuren für die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen liegt geeigneterweise im Bereich von 1 bis 30 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 20 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag und insbesondere im Bereich von 1 bis 15 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag und kann beispielsweise 4 bis 5 g oder 1 bis 10 g oder 14 bis 15 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag betragen.

Verwendbare Emulgatoren sind die vorstehend genannten Emulgatoren, wobei die Konzentration des Emulgators von der Ölmenge in der Emulsion abhängt. Die Konzentration kann im Bereich von etwa 0,1 bis 6 Gew.-% der Emulsion liegen. Die bevorzugten Konzentrationen der Emulgatoren betragen etwa von 0,4 bis 2,0 %, wenn die Ölmenge zwischen 10 und 20 % liegt.

Die Emulsionen werden in Glas- oder Plastikbehälter abgefüllt, dann sterilisiert und bis zur Verwendung gelagert.

In der Fettemulsion liegt die Ölkonzentration, vorzugsweise die Fischölkonzentration, im Bereich von etwa 3 bis 30 Gew.-% der Emulsion, beträgt vorzugsweise 10 bis 20 Gew.-%, beispielsweise 10 Gew.-% und enthält Omega-3-Fettsäuren in einer Menge von mindestens 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamten Fettsäuren des Öles. Glycerin ist in einer Menge von etwa 1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Emulsion, vorzugsweise von 2,5 Gew.-% enthalten. Der Emulgator, vorzugsweise Eilecithin, liegt in einer Menge von etwa 0,1 bis 6 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 2,0 Gew.-%, bezogen auf die Emulsion, vor.

Erfindungsgemäß wird die Emulsion dem Patienten intravenös verabreicht, wobei die intravenöse Verabreichung über einen zentralvenösen Zugang oder über eine periphere Vene erfolgen kann. Die erfindungsgemäß verwendete Emulsion ist zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, einschließlich entzündlichen Lungenerkrankungen, wie Mukoviszidose, entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, und systemischen Lupus erythematoses wertvoll und wird insbesondere zur Behandlung von Mukoviszidose und/oder Colitis ulcerosa eingesetzt.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verwendung besteht darin, daß eine Emulsion, die eine oder mehrere mehrfach ungesättigte, langkettige Omega-3-Fettsäuren, deren pharmazeutisch verträgliche Ester oder Salze enthält, oder die im wesentlichen aus Ölen, vorzugsweise Fischölen besteht, die mindestens 20 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren enthalten, für die Patienten, die nicht auf Omega-6-Fettsäuren enthaltende Fettemulsionen reagieren, therapeutische Vorteile liefert. Ferner wird durch die parenterale Verabreichung der Fettemulsion schnell eine pharmazeutisch wirksame Menge an Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung von entzündeten Stellen im Patienten bereitgestellt, verglichen mit der enteralen Verabreichung, wo das Verdauungssystem die Zeit erhöht und die

Wahrscheinlichkeit herabsetzt, daß Omega-3-Fettsäuren die entzündeten Bereiche im Patienten erreichen.

Die durch die erfindungsgemäß verwendete Emulsion am Patienten erzielten Effekte können durch Beobachten und Vergleichen der Blutfettprofile und durch Blut- und Harn-Prostaglandin-Messungen vor und nach intravenöser Therapie bestimmt werden. Zusätzliche Messungen, einschließlich anthropometrische Messungen, d.h. Gewicht/Höhe, mittlerer Armmuskelumfang/Hautfaltendicke, metabolische Messungen und Ermittlung von VO_2 und VCO_2 , respiratorischem Quotienten (RQ), Ruheenergieaufwand (REE) und cardiorespiratorische Reaktion auf Belastung können ebenfalls durchgeführt werden. Bei Patienten mit respiratorischer Funktionsstörung kann auch die respiratorische Muskelkraft gemessen werden und weiterhin können pulmonale Funktionsuntersuchungen/Gasaustauschtests durchgeführt werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.

Zur Erzielung von für die erfindungsgemäß verwendete Emulsion geeignete hochraffinierten Fischöle, die mit Omega-3-Fettsäuren angereichert sind, wurden Fischöle von Kaltwasser-Meeresfischen, beispielsweise gemäß den Verfahren, wie sie in der DE-PS 37 22 540, insbesondere Beispiele 1 bis 4 beschrieben sind, behandelt.

Beispiel 1

Unter Verwendung des gemäß Beispiel 5 der DE-PS 37 22 540 beschriebenen Verfahrens wurde eine Fettemulsion der in Tabelle I ersichtlichen Zusammensetzung hergestellt.

Die Mengen der Bestandteile sind in Milligramm der Komponente pro Milliliter Emulsion angegeben.

Tabelle I

KOMPONENTE	mg/ml
Fischöle	100
Glycerin	25
Eilecthin	12
Wasser für Injektionszwecke	als Rest

Die Fischöl-Fettemulsion hatte die aus Tabelle II ersichtliche Fettsäure-Zusammensetzung.

Tabelle II

Fettsäure	mg/ml
C _{14:0}	4,80
C _{16:0}	13,13
C _{16:1}	7,46
C _{18:0}	2,50
C _{18:1}	11,20
C _{18:2}	2,30
C _{18:3}	0,71
C _{20:1}	1,09
C _{20:4}	1,70
C _{20:5}	16,19
C _{22:1}	0,17
C _{22:4}	0,54
C _{22:5}	2,28
C _{22:6}	24,46

Beispiel 2

Parenterale Verabreichung der Fischöl-Fettemulsion

Die Wirksamkeit der vorstehend in Beispiel 1 hergestellten Fischöl-Fettemulsion wurde an einer Gruppe von 6 Patienten mit Mukoviszidose, deren erzwungenes Ausatemungsvermögen (FEV₁, forced expiratory capacity) weniger als 60 % des vorhergesagten Vermögens betrug, untersucht. Alle Patienten waren älter als 10 Jahre, wobei das mittlere Alter 20,7 Jahre betrug. Die Patienten wurden ausgewählt, um von dem Test jene Patienten auszuschließen, die Aspirin-intolerantes Asthma, Insulin-abhängige Diabetes, Nierenerkrankung oder Lebererkrankung hatten, die schwanger waren, die Anticoagulantien einnahmen oder nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel einnahmen. Bei jedem Patienten wurden Ausgangsmessungen der pulmonalen Funktion und der Fettsäuren vorgenommen.

In einer Doppelblinduntersuchung wurden 4 Patienten die Fischöl-Fettemulsion des Beispiels 1 ("Fischöl"-Gruppe) und 2 Patienten eine Kontrollmulsion ("Kontroll"-Gruppe) verabreicht. Die Kontrollmulsion "Liposyn" bestand aus einem Gemisch von Safloröl und Sojabohnenöl, zwei pflanzlichen Ölen, die Omega-6-Fettsäuren enthielten. Die Fischöl-Fettemulsion und die Kontroll-Infusion wurden einen Monat lang täglich verabreicht. Die tägliche Infusion von 100 ml der jeweiligen Emulsion wurde langsam über einen Zeitraum von 6 Stunden in die Zentralvene durch einen Infusionszugang, der vor der Untersuchung eingefügt worden war, vorgenommen. Von den Patienten wurden keine allergischen Reaktionen oder andere subjektive Nebeneffekte berichtet.

Zusätzlich zu den Ausgangsmessungen, wurden bei jedem Patienten die Fettsäure von peripher-venösen Proben zum Zeitpunkt von 1 Stunde, 4 Stunden, 6 Stunden, 24 Stunden, 1 Woche und 4 Wochen genommen. Die pulmonale Funktion wurde zum Ausgangszeitpunkt, bei 1 Woche und bei 4 Wochen gemessen. Die

statistische Analyse der Daten wurde durch Students'-Test vorgenommen, wobei die Differenzen zwischen den aufeinander folgenden Zeitpunkten innerhalb der Behandlungsgruppen verglichen wurden.

Die Ergebnisse des pulmonalen Funktionstest der Patienten sind in den Tabellen III bis V zusammengestellt. Die in den Tabellen III bis V angegebenen Werte sind Mittelwerte und ihre Standardabweichung. Die Plasmaspiegel der essentiellen Fettsäuren sind in den Figuren 1 und 2 in Prozent der Gesamtfettsäuren (Mittelwerte) dargestellt.

Tabelle III

Atmungsfunktion (Mittelwert \pm s.d.)
Spitzenexpirationsstromrate (PEFR)

	PEFR (l/s)		PEFR (l/s) %	
	Fischöl-Gruppe n=3	Kontroll-Gruppe n=2	Fischöl-Gruppe n=3	Kontroll-Gruppe n=2
Ausgangswert	4,0 \pm 2,5	4,0 \pm 4,0	56 \pm 28	57 \pm 47
1 Woche	6,1 \pm 3,5	3,4 \pm 3,8	85 \pm 40	41 \pm 40
4 Wochen	4,3 \pm 1,5	3,9 \pm 4,3	61 \pm 17	55 \pm 52

l/s = Liter/Sekunde

% = Prozent der vorhergesagten Werte

n = Zahl der Patienten

Tabelle IV

Atmungsfunktion (Mittelwert \pm s.d.)
MINUTEN VOLUMEN (MV)

	MV		MV %	
	Fischöl-Gruppe n=2	Kontroll-Gruppe n=1	Fischöl-Gruppe n=2	Kontroll-Gruppe n=1
Ausgangswert	40,5 \pm 2	54	34 \pm 3	42
1 Woche	64,6 \pm 19	47	50 \pm 5	36
4 Wochen	46,8 \pm 7	56	35	44

% = Prozent des vorhergesagten Wertes
n = Zahl der Patienten

Tabelle V

Atmungsfunktion (Mittelwert \pm s.d.)
Erzwungende Expirationsstromrate während 0,25-0,75 Sekunden (FEF 25-75)

	FEF 25-75		FEF 25-75 (l/s) %	
	Fischöl-Gruppe n=2	Kontroll-Gruppe n=2	Fischöl-Gruppe n=2	Kontroll-Gruppe n=2
Ausgangswert	0,8 \pm 0,5	0,3 \pm 0,1	20 \pm 11	10 \pm 1
1 Woche	1,5 \pm 1,5	0,3 \pm 0,2	40 \pm 39	10 \pm 4
4 Wochen	1,1 \pm 1,2	0,3 \pm 0,1	30 \pm 30	9 \pm 1

l/s = Liter/Sekunde
% = Prozent des vorhergesagten Wertes
n = Zahl der Patienten

Die Expirationsstrom-Parameter der Patienten, denen die Fischöl-Fettemulsion verabreicht wurde, zeigten eine signifikante Verbesserung, während die Expirationsstrom-Parameter der Patienten, denen die Kontrollmulsion verabreicht wurde, keine Veränderung zeigten oder sich verschlechterten. Nach einwöchiger Infusion erhöhte sich die erzwungene Expirationsstromrate (PEFR) der Patienten, denen die Fischöl-Fettemulsion verabreicht wurde, um 29 % (Tabelle III), begleitet von einer 20 %igen Erhöhung der erzwungenen Expirationsstromrate während 0,25 bis 0,75 Sekunden (FEV 25 bis 75 %) (vgl. Tabelle V). Bei diesen Patienten erhöhte sich ebenfalls das Minutenvolumen (MV), die Menge an Luft, die in einer Minute in die Lungen aufgenommen wurde, um 16 % (vgl. Tabelle IV). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten der Kontrollgruppe keine positiven Veränderungen bei ihren respiratorischen Funktionstests und zeigten eine 16 %ige Abnahme in der erzwungenen Expirationsstromrate (PEFR).

Figur 1 stellt eine grafische Darstellung dar, die die Änderungen der Eicosapentaensäure ($C_{20:5}$)-Spiegel im Plasma über eine vierwöchige Zeitspanne bei Patienten mit Mukoviszidose, denen die Fischöl-Fettemulsion verabreicht wurde, gegenüber jenen Patienten, denen die Kontrollinfusion verabreicht wurde, wiedergibt. Die Plasmaspiegel der Fettsäuren sind in Prozent der Gesamtfettsäuren (Mittelwerte) dargestellt.

Figur 2 ist eine grafische Darstellung, die die Änderungen der Docosahexaensäure ($C_{22:6}$) (DHA)-Spiegel im Plasma über eine vierwöchige Zeitspanne bei Patienten mit Mukoviszidose, denen die Fischöl-Fettemulsion verabreicht wurde, gegenüber jenen Patienten, denen die Kontrollmulsion verabreicht wurde, wiedergibt. Die Plasmaspiegel der Fettsäuren sind in Prozent der Gesamtfettsäuren (Mittelwerte) dargestellt.

Die Figuren 1 und 2 zeigen, daß Patienten, denen die Fischöl-Fettemulsion verabreicht wurde, eine markante Erhöhung der Spiegel der Omega-3-Fettsäuren

Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure nach einwöchiger Infusion aufwiesen. Diese erhöhten Spiegel blieben überraschend erhöht und gingen in den 24 Stunden vor der nächsten Infusion nicht auf Ausgangswerte zurück. Es wurde ebenfalls beobachtet, daß bei Patienten, denen die Fischöl-Fettemulsion verabreicht wurde, keine nachteiligen Effekte auf die Spiegel der essentiellen Fettsäuren auftraten. Die Infusionen der Fischöl-Fettemulsion erhöhten markant die Blutspiegel der Eicosapentaensäure ($C_{20:5}$) und Docosahexaensäure ($C_{22:6}$) ohne sich negativ auf die Spiegel der Omega-6-Fettsäuren Arachidonsäure ($C_{20:4}$) und Dihomogammalinolsäure ($C_{20:3}$) auszuwirken.

Das vorstehende Beispiel demonstriert, daß die intravenöse Infusion einer Fischöl-Fettemulsion, die Omega-3-Fettsäuren enthält, die Plasmaspiegel der beiden Schlüssel Omega-3-Fettsäuren erhöhte, während bei der Kontrollgruppe, der eine äquivalente Menge einer Fettemulsion, die Omega-6-Fettsäuren enthielt, verabreicht wurde, eine solche Erhöhung nicht beobachtet wurde. In einer Zeitspanne von einem Monat zeigten jene Patienten, die die Omega-3-Fettsäuren enthaltende Fischöl-Fettemulsion erhielten, eine Verbesserung der pulmonalen Funktionsparameter. Der Husten wurde lockerer und produktiver und das Sputum wurde dünner. Das pfeifende Atmen nahm ab und die Lungengeräusche wurden verbessert. Diese Patienten berichteten, daß sich der Appetit verbesserte und einige waren körperlich aktiver. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die die Omega-6-Fettsäuren enthaltende Kontroll-Fettemulsion, erhielten, keinerlei Verbesserung.

Beispiel 3

Beispiel 1 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle einer 10 %igen Emulsion eine 20 %ige Emulsion hergestellt wurde. Bei Verwendung dieser Emulsion zur Behandlung von Mukoviszidose wurden Ergebnisse erhalten, die mit den in Beispiel 2 beschriebenen Ergebnissen vergleichbar waren.

Beispiel 4

Beispiel 1 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle einer 10 %igen Emulsion eine 30 %ige Emulsion hergestellt wurde.

Beispiel 5

Eine erfindungsgemäß zu verwendende Emulsion hatte die folgende Zusammensetzung, wobei die Mengen der Bestandteile in g des Bestandteiles pro l Emulsion angegeben sind:

Fischöle	100 g/l
Glycerin	25 g/l
Eilecithin	12 g/l
Wasser für Injektionszwecke	als Rest

Die Fischöl-Emulsion hatte die aus Tabelle VI ersichtliche Fettsäure-Zusammensetzung:

Tabelle VI

Säuren	g/l
Myristinsäure	4,55
Palmitinsäure	9,03
Palmitoleinsäure	7,62
Stearinsäure	1,79
Ölsäure	11,50
Linolsäure	2,80
Linolensäure	1,65
Arachidonsäure	1,50
C _{20:1}	0,90
C _{20:5}	21,10
C _{22:1}	0,22
C _{22:4}	0,14
C _{22:5}	2,83
C _{22:6}	21,48
Sonstige	14,17

Beispiel 6

Eine 36 Jahre alte Patientin, die unter einer Colitis ulcerosa und starken Steroidnebenwirkungen litt, erhielt im Abstand von 2 Monaten die im Beispiel 5 hergestellte Fischölemulsion.

Unter den Bedingungen einer mäßigen Krankheitsaktivität erhielt die Patientin über einen Zeitraum von 9 Tagen 200 ml der Fischölemulsion pro Tag (2 x 100 ml über je 3 Stunden) infundiert. Parallel dazu wurde die Dosis der verabreichten Steroide deutlich reduziert. Während der neuntägigen Fischölinfusion kam es zu

einem vollständigen Rückgang der Krankheitsaktivität, gemessen an Stuhlfrequenz, Tenesmus und Rektalblutungen.

Zwei Monate nach Beendigung der ersten Infusionsperiode erlitt die Patientin ein Rezidiv mit intestinalen und extraintestinalen Manifestationen und die Infusion der Fischölemulsion wurde wieder aufgenommen. Die Infusionsperiode betrug 29 Tage, wobei eine Maximaldosierung von 300 ml pro Tag verwendet wurde. Auch während dieser zweiten Infusionsperiode wurde eine deutliche Verbesserung der entzündlichen Darmerkrankung festgestellt. Die pathologischen Amylase- und Lipasewerte gingen innerhalb von 3 bzw. 14 Tagen auf Normalwerte zurück. Systemische Entzündungszeichen wie das C-reaktive Protein verbesserten sich innerhalb von 3 Wochen auf Normalwerte. Die diffusen Abdominalschmerzen verschwanden langsam innerhalb von 2 Wochen und Blutstuhlkontamination sowie Tenesmus nahmen in ihrer Häufigkeit deutlich ab.

Beispiel 7

Beispiel 5 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle einer 10 %igen Fettemulsion eine 15 %ige Fettemulsion hergestellt wurde. Bei Verwendung dieser Emulsion zur Behandlung von Colitis ulcerosa wurden Ergebnisse erhalten, die mit den in Beispiel 6 beschriebenen Ergebnissen vergleichbar waren.

Beispiel 8

Beispiel 5 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle einer 10 %igen Fettemulsion eine 5 %ige Fettemulsion hergestellt wurde. Bei Verwendung dieser Emulsion zur Behandlung von Mukoviszidose wurden Ergebnisse erhalten, die mit den in Beispiel 2 beschriebenen Ergebnissen vergleichbar waren.

Beispiel 9

Beispiel 5 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle einer 10 %igen Fettemulsion eine 20 %ige Fettemulsion hergestellt wurde. Bei Verwendung dieser Emulsion zur Behandlung von Colitis ulcerosa wurden Ergebnisse erhalten, die mit den in Beispiel 6 beschriebenen Ergebnissen vergleichbar waren.

Beispiel 10

Beispiel 1 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle einer 10 %igen Emulsion eine 20 %ige Emulsion hergestellt wurde. Bei Verwendung dieser Emulsion sowohl zur Behandlung von Mukoviszidose als auch zur Behandlung von Colitis ulcerosa wurden Ergebnisse erhalten, die mit den in Beispiel 2 bzw. Beispiel 6 beschriebenen Ergebnissen vergleichbar waren.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Emulsion, enthaltend eine oder mehrere mehrfach ungesättigte, langkettige Omega-3-Fettsäuren oder deren pharmazeutisch verträgliche Ester oder Salze sowie übliche Hilfs- und Zusatzstoffe zur Herstellung eines parenteral zu verabreichenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Omega-3-Fettsäuren 18 bis 22 Kohlenstoffatome aufweisen.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Omega-3-Fettsäure, Eicosapentaensäure und/oder Docosahexaensäure, vorzugsweise Eicosapentaensäure ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester als Ethylester oder Glycerinester, vorzugsweise als Triglyceride vorliegen.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß in den Emulsionen die Omega-3-Fettsäuren oder deren Ester oder Salze in Mengen von 1 bis 40 Gew.-% vorliegen.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Omega-3-Fettsäuren oder deren Ester oder Salze in Mengen von 3 bis 30 Gew.-% vorliegen.
7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Omega-3-Fettsäuren in Form von Ölen, vorzugsweise Fischölen vorliegen.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion aus 3 bis 30 Gew.-% Fischölen, die von 20 bis 100 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren, bezogen auf die Gesamtfettsäuren, enthalten, 1 bis 5 Gew.-% Glycerin, 0,1 bis 6 Gew.-% mindestens eines Emulgators und Wasser für Injektionszwecke besteht.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Fischöle von 40 bis 100 Gew.-% Omega-3-Fettsäuren, bezogen auf die Gesamtfettsäuren, enthalten.
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Fischöle 10 bis 20 Gew.-% der Emulsion ausmachen.
11. Verwendung nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Emulgator Phospholipide pflanzlichen oder tierischen Ursprungs verwendet werden.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Emulgator Eilecithin, Eiphsphatite, Sojaphosphatite, Sojalecithin und andere Phospholipide verwendet werden.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Emulgator Eilecithin verwendet wird.
14. Verwendung nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Emulgator in einer Menge von 0,4 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Emulsion, verwendet wird.
15. Verwendung nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Tagesdosis 1 bis 30 g Omega-3-Fettsäuren beträgt.

16. Verwendung nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den entzündlichen Erkrankungen um entzündliche Lungenerkrankung, entzündliche Darmerkrankung und/oder systemischen Lupus erythematodes handelt.
17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Mukoviszidose und/oder Colitis ulcerosa handelt.

PLASMA-EPA-SPIEGEL

Effekt der Fett-Infusion

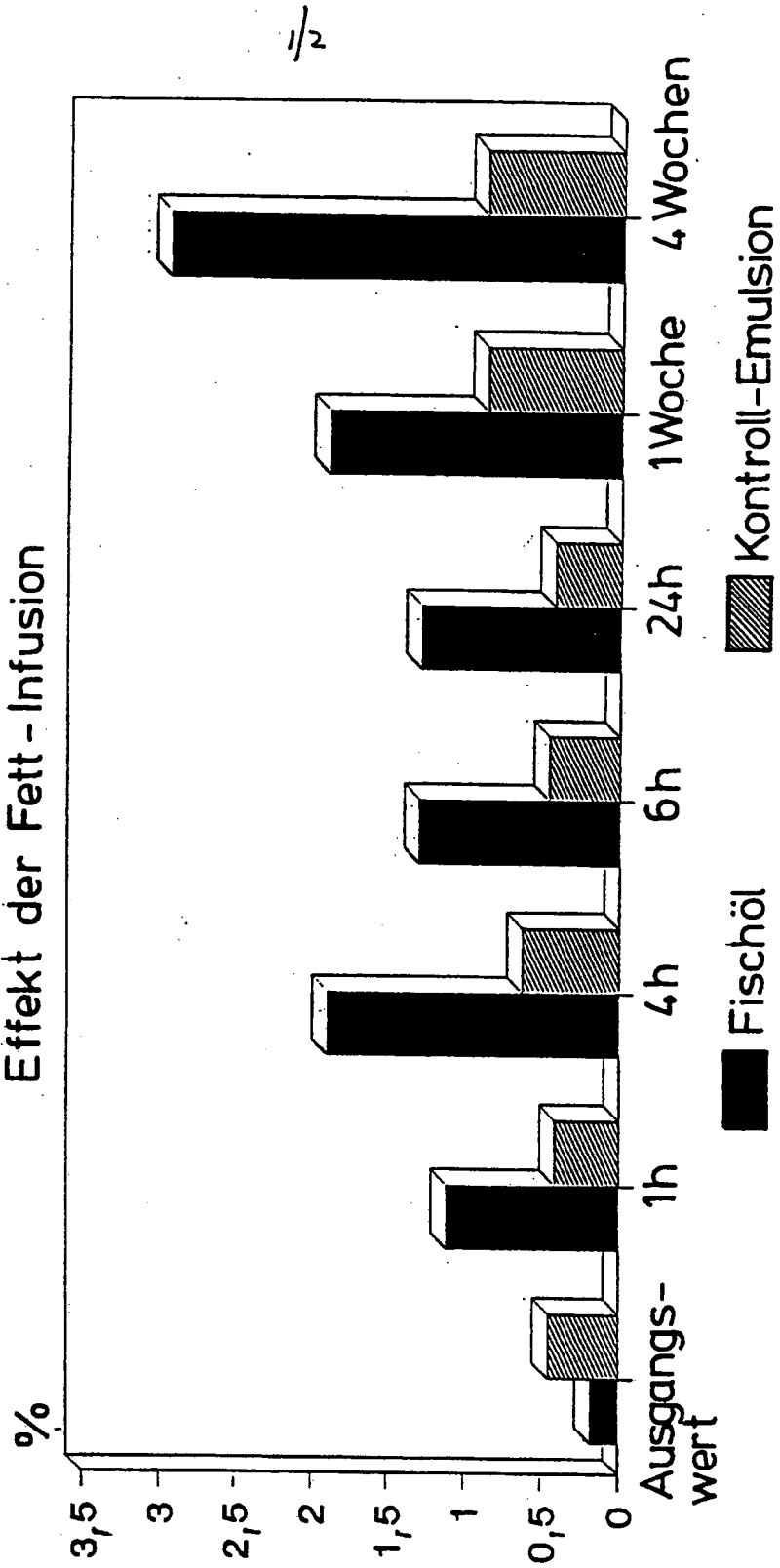


FIG.1

PLASMA-DHA-SPIEGEL

Effekt der Fett-Infusion

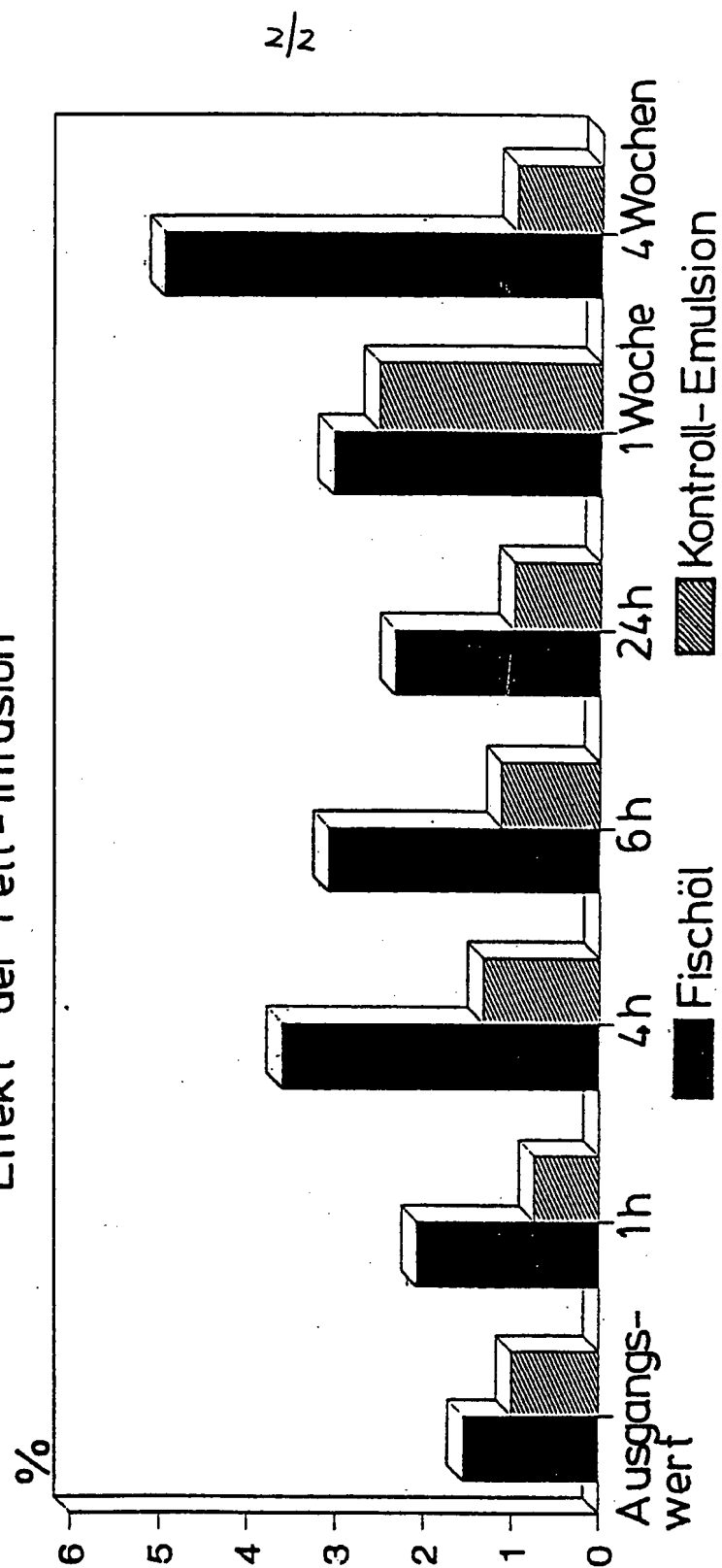


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K31/20 A61K31/23

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,8 702 247 (BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.) 23 April 1987	1-7 11-14
Y	see the whole document see claims 1-16 & US,A,4 678 808 cited in the application	1-17
X	EP,A,0 311 091 (B. BRAUN MELSUNGEN AG) 12 April 1989	1-3, 7, 11-13, 16, 17
Y	see the whole document see claims 1-23	1-17
	-/--	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 1993 (21.07.93)

Date of mailing of the international search report

3 August 1993 (03.08.93)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01011

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ANN. INTERN MED. Vol. 116, No. 8, 15 April 1992, pages 609- - 614 W. F. STENSON ET AL 'DIETARY SUPPLEMENTATION WITH FISH OIL IN ULCERATIVE COLITIS' see the whole document</p>	1-17
Y	<p>ALIMENTARY PHARMACOLOGY & PHARMACEUTICS Vol. 3, No. 5, 1989, pages 415 - 424 T.B. MCCALL 'THERAPEUTIC POTENTIAL OF FISH OIL IN THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS' see the whole document</p>	1-17
Y	<p>KIDNEY INTERNATIONAL Vol. 36, No. 4, 1989, pages 653 - 660 W.F. CLARK ET AL. 'OMEGA-3 FATTY ACID DIETARY SUPPLEMENTATION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS' see the whole document</p>	1-16
Y	<p>ANN. RHEUM. DIS. Vol. 50, No. 7, 1991, pages 463 - 466 A.J.E. WALTON ET AL. 'DIETARY FISH OIL AND THE SEVERITY OF SYMPTOMS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS' see the whole document</p>	1-16
Y	<p>J. NUTR. Vol. 119, No. 4, 1989, pages 521 - 528 A.P. SIMOPOULOS 'SUMMARY OF THE NATO ADVANCED RESEARCH WORKSHOP ON DIETARY OMEGA3 AND OMEGA6 FATTY ACIDS: BIOLOGICAL EFFECTS AND NUTRITIONAL ESSENTIALITY' see the whole document</p>	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01011

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see further indications
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Terms such as "inflammatory diseases" (see Claim 1), "inflammatory lung diseases" and "inflammatory intestinal diseases" (Claim 16) do not make sufficiently clear which diseases are referred to. The search has therefore been restricted to the diseases explicitly mentioned in the claims and to the general inventive concept.

Terms such as "polyunsaturated, long-chained omega-3 fatty acids" and similarly vague terms do not constitute an adequate definition of substances. The explicitly mentioned compounds and the general inventive concept have been searched.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9301011
SA 73396

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

21/07/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8702247	23-04-87	US-A- 4678808	07-07-87
		CA-A- 1282008	26-03-91
		DE-A- 3687347	04-02-93
		EP-A, B 0241533	21-10-87
		JP-T- 63501081	21-04-88

EP-A-0311091	12-04-89	DE-A- 3734147	20-04-89

I. KLASSE

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.K1. 5 A61K31/20; A61K31/23

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff 7

Klassifikationssystem

Klassifikationssymbole

Int.K1. 5

A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹

Art.º

Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²

Betr. Anspruch Nr. 13

X

WO,A,8 702 247 (BAXTER TRAVENOL
LABORATORIES, INC.)
23. April 1987

1-7,
11-14

Y

siehe das ganze Dokument
siehe Ansprüche 1-16
& US,A,4 678 808
in der Anmeldung erwähnt

1-17

X

EP,A,0 311 091 (B. BRAUN MELSUNGEN AG)
12. April 1989

1-3, 7,
11-13,
16, 17
1-17

Y

siehe das ganze Dokument
siehe Ansprüche 1-23

-/-

⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

1. Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T² Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21.JULI 1993

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

43. JA. 93

Internationale Recherchebehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

KRAUTBAUER B.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>ANN. INTERN. MED. Bd. 116, Nr. 8, 15. April 1992, Seiten 609- - 614 W.F. STENSON ET AL. 'DIETARY SUPPLEMENTATION WITH FISH OIL IN ULCERATIVE COLITIS' siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-17
Y	<p>ALIMENTARY PHARMACOLOGY & PHARMACEUTICS Bd. 3, Nr. 5, 1989, Seiten 415 - 424 T.B. MCCALL 'THERAPEUTIC POTENTIAL OF FISH OIL IN THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS' siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-17
Y	<p>KIDNEY INTERNATIONAL Bd. 36, Nr. 4, 1989, Seiten 653 - 660 W.F. CLARK ET AL. 'OMEGA-3 FATTY ACID DIETARY SUPPLEMENTATION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS' siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-16
Y	<p>ANN. RHEUM. DIS. Bd. 50, Nr. 7, 1991, Seiten 463 - 466 A.J.E. WALTON ET AL. 'DIETARY FISH OIL AND THE SEVERITY OF SYMPTOMS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS' siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-16
Y	<p>J. NUTR. Bd. 119, Nr. 4, 1989, Seiten 521 - 528 A.P. SIMOPOULOS 'SUMMARY OF THE NATO ADVANCED RESEARCH WORKSHOP ON DIETARY OMEGA3 AND OMEGA6 FATTY ACIDS: BIOLOGICAL EFFECTS AND NUTRITIONAL ESSENTIALITY' siehe das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-17

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe weitere Angaben!
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Begriffe wie "entzündliche Erkrankungen" (s. Anspruch 1), "entzündliche Lungenerkrankung" und "entzündliche Darmerkrankung" (Anspruch 16) machen nicht ausreichend deutlich, welche Erkrankungen gemeint sind. Die Recherche beschränkte sich auf die in den Ansprüchen explizit genannten Erkrankungen und das allgemeine erfinderische Konzept.

Begriffe wie "mehrfach ungesättigte, langkettige Omega-3-Fettsäuren" und ähnlich vage Begriffe stellen keine ausreichende Substanzdefinition aus. Die explizit genannten Verbindungen sowie das allgemeine erfinderische Konzept beschränkt werden.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9301011
SA 73396

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

21/07/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8702247	23-04-87	US-A- 4678808	07-07-87
		CA-A- 1282008	26-03-91
		DE-A- 3687347	04-02-93
		EP-A, B 0241533	21-10-87
		JP-T- 63501081	21-04-88

EP-A-0311091	12-04-89	DE-A- 3734147	20-04-89
